

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-076869

(43)Date of publication of application : 16.03.1990

(51)Int.Cl.

C07D307/78  
 C07D307/92  
 C07D405/04  
 C07D409/04  
 C07D417/04  
 // A61K 31/34  
 A61K 31/38  
 A61K 31/415  
 A61K 31/425  
 A61K 31/44

(21)Application number : 01-129671

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 23.05.1989

(72)Inventor : GOTO GIICHI  
 OOKAWA SHIGENORI  
 FUKUDA NAOHISA

(30)Priority

Priority number : 63143859    Priority date : 10.06.1988    Priority country : JP

## (54) 2-SUBSTITUTED-COUMARAN DERIVATIVE

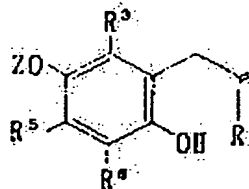
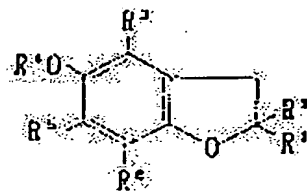
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The 2-substituted-coumaran derivative of formula I (R<sup>1</sup> is H or lower alkyl; R<sup>2</sup> is methyl substituted with carboxy, alkoxy, carbonyl, cyano, halogen, aryl or heterocyclic group or 2-15C chain hydrocarbon residue free from lower alkyl at  $\alpha$ -position and optionally substituted with carboxy, alkoxy, carbonyl, cyano, halogen, aryl or heterocyclic group; R<sup>3</sup> is lower alkyl; R<sup>4</sup> is H or aryl; R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are lower alkyl, lower alkoxy or R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> together form butadienylene) or its salt.

EXAMPLE: 5-Acetoxy-2-bromomethyl-4,6,7-trimethyl-2,3-dihydro-benzofuran.

USE: Useful as a circulatory system improver, an anti-allergic agent and a drug for central nervous system.

PREPARATION: The compound of formula I can be produced e.g., by cyclizing a compound of formula II (Z is H, etc.) in the presence of a halogen molecule and a base.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than  
the examiner's decision of rejection or  
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

## ⑫ 公開特許公報(A) 平2-76869

⑨ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)3月16日

C 07 D 307/78  
 307/92  
 405/04  
 409/04  
 417/04  
 // A 61 K 31/34  
 31/38  
 31/415  
 31/425  
 31/44

ABB  
 ABF  
 ABN  
 AED

7822-4C  
 7822-4C  
 6742-4C  
 6742-4C  
 6742-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全10頁)

⑭ 発明の名称 2-置換クマラン誘導体

⑮ 特 願 平1-129671

⑯ 出 願 平1(1989)5月23日

優先権主張

⑰ 昭63(1988)6月10日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 昭63-143859

⑳ 発 明 者 後 藤 義 一 大阪府豊能郡豊能町光風台5丁目6番地の11  
 ㉑ 発 明 者 大 川 滋 紀 大阪府高槻市真上町6丁目45番20号  
 ㉒ 発 明 者 福 田 尚 久 兵庫県川西市水明台4丁目1番地の56  
 ㉓ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号  
 ㉔ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

## 明 細 書

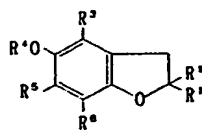
## 3. 発明の詳細な説明

## 1. 発明の名称

2-置換クマラン誘導体

## 2. 特許請求の範囲

一般式



〔式中、R<sup>1</sup>は水素または低級アルキルを、R<sup>2</sup>はカルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、アリールもしくは複素環基で置換されたメチル基またはカルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、アリールもしくは複素環基で置換されていてもよいα位に低級アルキルを有しない炭素数2ないし15の鎖状炭化水素残基を、R<sup>3</sup>は低級アルキルを、R<sup>4</sup>は水素またはアシルを、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ低級アルキルまたは低級アルコキシであるか、R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>とでブタジエニレンを示す〕で表わされる化合物またはその塩。

## 産業上の利用分野

本発明は、2-置換クマラン誘導体に関する。

## 従来の技術

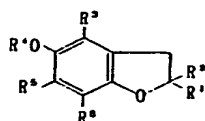
クマラン誘導体については既に幾つかの化合物が合成されている〔ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.) 105.5950(1983); 同誌, 107.7053(1985)〕が、その薬理作用についてはいまだほとんど検討されていない。

## 発明が解決しようとする課題

本発明者らは、クマラン誘導体を種々合成し、それらに、ロイコトリエン類、リポキシシン類の生成に関与する5-リポキシゲナーゼの阻害作用及び12-リポキシゲナーゼの阻害作用を見出し、鋭意研究を進めた結果本発明を完成した。

## 課題を解決するための手段

本発明は、一般式



(I)

〔式中、 $R^1$ は水素または低級アルキルを、 $R^2$ はカルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、アリールもしくは複素環基で置換されたメチル基またはカルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、アリールもしくは複素環基で置換されていてもよい $\alpha$ 位に低級アルキルを有しない炭素数2ないし15の鎖状炭化水素残基を、 $R^3$ は低級アルキルを、 $R^4$ は水素またはアシルを、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ低級アルキルまたは低級アルコキシであるか、 $R^5$ と $R^6$ とでブタジエニレンを示す〕で表わされる化合物およびその塩を提供するものである。

上記一般式(I)で表わされる化合物に関し、 $R^1$ で表わされる低級アルキルとして、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、アミル、ヘキシルなど $C_{1-6}$

ナデシル、エイコシルなど)、水酸基、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、ビペラジル、フェニルチオなどで置換されていてもよい低級( $C_{1-6}$ )アルキル、カルボキシあるいはアルコキシカルボニル(例えば、 $C_{1-6}$ であるメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)などで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アリル(ビニルなど)、水酸基、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素など)、ニトロ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルコキシ(メトキシなど)、カルボキシ、トリフルオロメチル、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルチオなどが挙げられる。

$R^2$ で表わされる $\alpha$ 位に低級アルキルを有しない炭素数2ないし15の鎖状炭化水素残基としては、アルキル、アルケニル、アルキニルなどの直鎖状もしくは分枝状である $C_{1-15}$ の鎖状脂肪族炭化水素基が挙げられ、アルケニルの場合、その二重結合は通常1~5でこれらの二重結合は、共役していてもよい。また、アルキニルの場合、その三重結合は1~5である。

$C_{1-6}$ アルキルが挙げられ、とりわけ $C_{1-6}$ アルキル(メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピルなど)が好ましい。

$R^3$ で表わされる置換メチルの置換基としては、アリール(フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インダニル、テトラリルなど)、複素環基(2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-イミダゾリル、5-チアゾリル、モルホリノ、チオモルホリノなど)、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシ、アルコキシカルボニル(メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど $C_{1-6}$ のものが好ましい)、シアノなどが挙げられる。さらに、アリールおよび複素環基では、環状の任意の位置に1または2以上の置換基を有していてもよく、該置換基として、例えば無置換の $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、*iso*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノ

上記鎖状炭化水素残基として炭素数2ないし6のものが好ましく、例えばエチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、1-プロペニル、2-ブテニル、1,3-ブタジエニル、2-ペンテニル、ビニル、2-プロベニル、*iso*-プロベニル、エチニル、2-プロビニル、2-ペンテン-4-イニルなどが挙げられる。

$R^4$ で表わされる $C_{1-6}$ の鎖状炭化水素残基の置換基に関し、アルコキシカルボニルとしては $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル(メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*i*-プロポキシカルボニルなど)が好ましく、ハロゲンとしては、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素が挙げられる。また、アリールおよび複素環基としては、それぞれ上記と同様のものが挙げられ、これらがさらに置換基を有する場合も、その置換基として上記したものと同様なものが挙げられる。

$R^5$ で表わされる低級アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブ

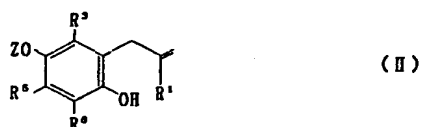
チル, sec-ブチル, t-ブチル, アミル, ヘキシルなどC<sub>1-6</sub>アルキルが挙げられ、とりわけC<sub>1-3</sub>アルキル(メチル, エチル, プロピル, i-プロピルなど)が好ましい。

R<sup>4</sup>で示されるアシルとして、カルボン酸アシル, スルホン酸アシル, リン酸アシルなどが挙げられ、炭素数1~6の置換基(メチル, エチル, プロピル, フェニルなど)を有するものが好ましい。とりわけホルミル, アセチル, プロピオニル, イソブチリル, デカノイル, シクロペンチルもしくはシクロヘキシルカルボニルなど鎖状(C<sub>1-6</sub>)もしくは環状(C<sub>6-10</sub>)アルカノイル, ベンゾイル, 4級化されていてもよいニコチノイル, コハク酸半アシルなどが好ましい。

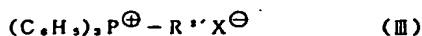
R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>で表わされる低級アルキルとして、例えばそれぞれメチル, エチル, プロピル, i-プロピル, ブチル, i-ブチル, sec-ブチル, t-ブチル, アミル, ヘキシルなどC<sub>1-6</sub>アルキルが挙げられ、とりわけC<sub>1-3</sub>アルキル(メチル, エチル, プロピル, i-プロピルなど)が好ましい。これらの低級アル

カリ土類金属(カルシウム, マグネシウムなど), アンモニアなどの塩基との塩などが挙げられ、とりわけ生理学的に許容される塩が好ましい。

化合物(1)は、例えば一般式



〔式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を、Zは水素または水酸基の保護基を示す〕で表わされる化合物をハロゲン分子と塩基の存在下反応させて閉環して製造するか、または塩基の存在下過酸で処理して閉環した後、酸化剤と反応して得られる化合物を一般式



〔式中、Xはハロゲンを、R<sup>5</sup>はR<sup>4</sup>よりも1つの炭素原子の少ない鎖状炭化水素残基を示す〕で表わされる化合物とを付加-脱離して製造し、所望によりそれぞれ脱保護反応, アシル化反応, 水素

キルは置換基を有していてもよく、該置換基として水酸基, ハロゲン(フッ素, 臭素, 塩素, ヨウ素など), ニトロ, トリフルオロメチル, カルボキシル, C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル(メトキシカルボニル, エトキシカルボニルなど), 3-ビリジル, 1-イミダゾリル, 5-チアゾリルなどが挙げられる。またR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>で表わされる低級アルコキシとして、メトキシ, エトキシ, プロポキシ, i-プロポキシなどのC<sub>1-3</sub>アルコキシが挙げられる。

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>とでブタジエニレンのときはナフタレン環を形成し、形成されたベンゼン環上の置換基として、1~3の低級(C<sub>1-3</sub>)アルキル, 低級(C<sub>1-3</sub>)アルコキシ(メトキシ, エトキシ, プロポキシなど), 水酸基, ニトロ, ハロゲンなどが挙げられる。

化合物(1)は、その有する置換基の種類により塩を形成していてもよく、例えば有機酸(例、酢酸, プロピオン酸, シュウ酸, マレイン酸など)もしくは無機酸(塩酸, 硫酸, リン酸など)などの酸との塩や、アルカリ金属(カリウム, ナトリウムなど),

添加反応または(および)置換基交換反応に付すことにより合成することができる。

なおZとしての水酸基の保護基として、アセチル, プロピオニルなどC<sub>1-6</sub>アルカノイルが挙げられる。

ハロゲンによる閉環反応は、ハロゲン化炭素(クロロホルム, 塩化メチレンなど)または酢酸などの有機溶媒中、臭素などを-5℃~80℃で反応させることにより行う。

また、シアノ化反応は、通常ジメチルスルホキシド, ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、シアニ化ナトリウム, シアニ化カリウムなどを、反応温度60~100℃で1~24時間作用させることにより行うことができる。この場合、反応系中に存在する少量の水により保護基が加水分解され、一挙に5-ヒドロキシ体が得られることもある。

過酸による閉環反応は、m-クロロ過安息香酸などの過酸を用い、塩化メチレンなどの有機溶媒中トリエチルアミンなどの塩基の存在下、-10℃~50℃で行う。また、酸化反応は、ジメチル

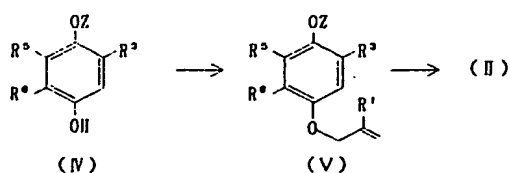
スルホキシドと塩化オキサリルより得られる酸化剤、三酸化クロムなどの酸化剤を用いて、所望によりトリエチルアミンなどの塩基の存在下、塩化メチレン、アセトンなどの有機溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C}$   $\sim 25^{\circ}\text{C}$  で反応を行う。

付加-脱離反応(ビッティッヒ反応)を行う場合は、塩基として水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムアルコラート、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどを用い、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどの溶媒中に行い、反応温度は $-78^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$  で、反応時間は約0.5から24時間である。

また、二重結合を水素添加する場合には、パラジウムカーボンなどの触媒を用い、常法に従って目的化合物を得ることができる。

水酸基の保護基の脱離(加水分解)は、通常のエステル加水分解条件で行うことができるが、生成物が塩基性条件下で酸素に対して不安定な場合には、アルゴン雰囲気下で反応を行うことにより、

合成することができる。すなわちヒドロキノンのモノアセテート体(IV)を、塩基の存在下アリールハロゲン化と反応させアリルエーテル体(V)に導



き、(V)をクライゼン転位により(II)に導くことができる。

本発明の化合物(I)は、5-リボキシゲナーゼ系代謝産物(ロイコトリエン類、5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸(HPETE)、5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(HETE)、リボキシニン類、ロイコキシニン類など)及び12-リボキシゲナーゼ系代謝産物(12-HPETE、12-HETEなど)の生成抑制作用を有しており、従って、循環器系改善剤、抗アレルギー剤、中枢系薬剤などとして有利に用いることができる。

化合物(I)は、そのままもしくは自体公知の薬

良質な収率で目的の加水分解物を得ることができる。

アシル化は、所望のアシル化剤(酸無水物、酸ハロゲン化物など)を、必要により塩基触媒(水素化ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどが好ましい)あるいは酸触媒(硫酸、塩化水素など)の存在下、有機溶媒(例、ジメチルホルムアミド、アセトン、テトラヒドロフラン)中反応させて行う。反応温度は約 $-10^{\circ}\text{C}$  から $100^{\circ}\text{C}$  で、反応時間は約10分から15時間である。

かくして得られる化合物(I)は、通常分離・精製手段(抽出、クロマトグラフィー、再結晶など)により単離することができる。

なお、化合物(I)がジアステレオマーとして存在する場合は、所望により上記分離・精製手段によりそれぞれを単離することができる。

また、化合物(I)が光学活性体である場合は、通常の光学分割手段により、d体、l体に分離することができる。

原料化合物(II)は、例えば下記の方法によって

学的に許容される担体、賦形剤などと混合した医薬組成物(例、錠剤、カプセル剤、液剤、注射剤、坐剤)として経口的もしくは非経口的に哺乳動物(ラット、ウマ、ウシ、サル、ヒトなど)に安全に投与することができる。投与量は投与対象、投与ルート、症状などによっても異なるが、例えば、成人の循環器系疾患の患者に対して経口投与するときは、通常1回量として約 $0.1\text{ ng/kg} \sim 20\text{ ng/kg}$  体重程度、好ましくは $0.2\text{ ng/kg} \sim 10\text{ ng/kg}$  体重程度を1日1~3回程度投与するのが好都合である。

#### 作 用

##### 実験例1 5-リボキシゲナーゼ阻害作用

RBL-1細胞(rat basophilic leukemia cells)  $10^5$ 個をMCM(mast cell medium) 0.5 mlに懸濁し、これにあらかじめ調整した被検液[MCM 0.5 ml, アラキドン酸  $50\text{ }\mu\text{g}$ , カルシウムイオノホアA-23187  $10\text{ }\mu\text{g}$ , 被検化合物(最終濃度が $10\text{ }\mu\text{M}$ ,  $1\text{ }\mu\text{M}$ ,  $0.1\text{ }\mu\text{M}$ ,  $0.01\text{ }\mu\text{M}$ からなる)]を加え、 $37^{\circ}\text{C}$  で20分

間反応を行った。反応後エタノール4mlを加えよくふりまぜたのち、室温で10分間放置した。ついで遠心機(2000回転/分)に10分間かけ、上澄液を分離した。この上澄液を減圧下に乾固した。濃縮液に60%含水メタノール溶液0.5mlを加えた。この溶液を100μlとり、高速液体クロマトグラフィーに付し、5-HETE(5-hydroxyeicosatetraenoic acid)の定量を行った。5-HETEは237nmの吸収を紫外線吸収モニターで測定した。5-HETEの生成抑制率(IE)は $(1-b/a) \times 100$ で表わされる。式中aは化合物(1)を含まないときのピーク高またはピーク面積値を、bは化合物(1)を含んでいるときのピーク高またはピーク面積値を表わす。結果は第1表に示すとおり、5-HETEの強い生成抑制作用を示した。

に付し、12-HETEの定量を行った。検出は240nmで行った。抑制率の計算は5-HETEの時と同様に行った。結果を第2表に示した。

第2表 12-リポキシゲナーゼ阻害作用

| 化合物 | % 阻 害 (IE)         |                    |                    |                    |
|-----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|     | 10 <sup>-5</sup> M | 10 <sup>-6</sup> M | 10 <sup>-7</sup> M | 10 <sup>-8</sup> M |
| 5   | 97                 | 78                 | 14                 | —                  |
| 6   | 98                 | 88                 | 16                 | 2                  |
| 10  | 96                 | 92                 | 52                 | 45                 |
| 12  | 95                 | 82                 | 11                 | —                  |
| 15  | 100                | 99                 | 99                 | 25                 |
| 17  | 100                | 99                 | 98                 | 22                 |
| 18  | 100                | 100                | 89                 | 18                 |
| 20  | 100                | 99                 | 97                 | 9                  |
| 21  | 100                | 100                | 98                 | 21                 |
| 23  | 100                | 100                | 92                 | 19                 |
| 24  | 100                | 99                 | 98                 | 13                 |
| 26  | 100                | 99                 | 28                 | —                  |
| 27  | 100                | 100                | 99                 | 19                 |
| 29  | 100                | 99                 | 58                 | 7                  |
| 30  | 100                | 100                | 98                 | 21                 |
| 32  | 99                 | 99                 | 45                 | 2                  |
| 33  | 100                | 100                | 28                 | —                  |
| 35  | 99                 | 99                 | 49                 | 8                  |

第1表 5-リポキシゲナーゼ阻害作用

| 化合物 | % 阻 害 (IE)         |                    |                    |                    |
|-----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|     | 10 <sup>-5</sup> M | 10 <sup>-6</sup> M | 10 <sup>-7</sup> M | 10 <sup>-8</sup> M |
| 5   | 100                | 100                | 57                 | 0                  |
| 6   | 100                | 100                | 52                 | 4                  |
| 10  | 100                | 99                 | 98                 | 12                 |
| 12  | 100                | 100                | 90                 | 46                 |

## 実験例2

麻酔下、wistar rat の下降大動脈より、クエン酸10%相当量とともに10mlを採血した。常法によりPRP及びPPPを調製し、両者を混ぜて血小板数が10<sup>5</sup>個/mlとなるようにした。あらかじめ調製した被験液(被験化合物の最終濃度100μM, 10μM, 1μM, 0.1μMからなる)2.5μlに血小板液0.225mlを加え、5分間37℃に加温した後、アラキドン酸溶液(50μg/ml)2.5μlを加え、直ちに振り混ぜた。37℃で15分間反応し、エタノール1mlを加えて反応を停止し、遠心機(2000回転/分)に5分間かけた。上澄液1mlをとり、水1mlと混ぜて、この溶液100μlをとり、高速液体クロマトグラフィー

|    |     |     |     |    |
|----|-----|-----|-----|----|
| 36 | 100 | 100 | 100 | 97 |
| 37 | 100 | 100 | 31  | 2  |
| 38 | 99  | 99  | 90  | 3  |
| 39 | 100 | 100 | 32  | —  |
| 40 | 99  | 96  | 48  | 6  |
| 41 | 99  | 74  | 20  | 9  |

## 実施例

以下に本発明化合物の参考例、実施例および製剤例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 参考例1

4-アセトキシ-2,3,5-トリメチルフェノール20g(103mmol)、塩化メタリル10g(110.4mmol)のジメチルホルムアミド160ml溶液に、炭酸カリウム15.2g(110mmol)を加え、アルゴン雰囲気下80℃で3時間かき混ぜた。冷後、反応液を水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗乾燥後、溶媒を留去し、残渣をヘキサンから結晶化させると目的とする4-アセトキシ-2,3,5-トリメチルフェニル

2-メチルプロベニルエーテル18.5g(収率72.4%)が得られた。融点44-45℃。

同様に4-アセトキシ-2,3,5-トリメチルフェニル アリルエーテルを合成した。(収率76.7%, 融点40-41℃)

#### 参考例2

4-アセトキシ-2,3,5-トリメチルフェニル 2-メチルプロベニルエーテル16.2g(6.5mmol)をN,N-ジエチルアニリン100mlに溶かし、200℃に2時間加熱した。冷後、反応液をイソプロピルエーテルで希釈し、2N-塩酸で洗ってN,N-ジエチルアニリンを除き、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水で洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて目的とする4-アセトキシ-2-(2-メチル-2-プロベニル)-3,5,6-トリメチルフェノール14.9g(収率91.7%)が得られた。融点109-110℃。

同様に4-アセトキシ-2-アリル-3,4,6-トリメチルフェノールを合成した。(収率

2,3-ジヒドロベンゾフラン5.0g(19mmol)の塩化メチレン10ml溶液を滴下した。反応液を15分間かき混ぜた後、トリエチルアミン15mlを加え、さらに10分間かき混ぜた。反応液を水で洗い、乾燥後溶媒を留去し、残渣をイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させ目的とする5-アセトキシ-2-ホルミル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン4.8g(収率96.7%)を得た。融点78-79℃

#### 実施例1

4-アセトキシ-2-アリル-3,5,6-トリメチルフェノール2.0g(8.5mmol)のクロロホルム(15ml)溶液に、かき混ぜながら臭素1.36g(8.5mmol)を滴下した。滴下終了後、トリエチルアミン0.3mlを加え2時間加熱還流した。冷後反応液を水洗し、乾燥後濃縮し、残渣をヘキサンから結晶化させ、5-アセトキシ-2-ブロモメチル-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(化合物14)2.5g(収率

94.6%, 融点117-118℃)

#### 参考例3

4-アセトキシ-2-(2-メチル-2-プロベニル)-3,5,6-トリメチルフェノール30g(40.3mmol)を塩化メチレン100mlに溶かし、0℃でm-クロロ過安息香酸16.7g(67.8mmol)を少しづつ加えた。反応液を1時間かき混ぜた後、トリエチルアミン30mlを加えさらに1時間かき混ぜた。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水で洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させ、目的とする5-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン9.3g(収率87.4%, 融点98-99℃)を得た。

#### 参考例4

塩化オキサリル2mlの塩化メチレン50ml溶液にジメチルスルホキシド4mlを-60℃で滴下し、10分間かき混ぜた後、5-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチル-

93.2%)を得た。

同様に4-アセトキシ-3,5,6-トリメチル-2-(2-メチル-2-プロベニル)フェノールから5-アセトキシ-2-ブロモメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(化合物13)を得た。

#### 実施例2

5-アセトキシ-2-ブロモメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン1.5g(4.58mmol)のジメチルスルホキシド5ml溶液にシアン化ナトリウム270mg(5.5mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で6時間かき混ぜた。冷後、反応液を水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(ヘキサン-イソプロピルエーテル(2:1))し、5-アセトキシ-2-ブロモメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(化合物6)350mgと、5-アセトキシ-2-シアノメチル-2,4,6,7-



テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(化合物5)158mgとを得た。

#### 実施例3

トリエチルホスホノアセテート2.7g(12.1mmol)のジメチルホルムアミド20ml溶液に水酸化ナトリウム(含量60%)504mgを加え、15分間かき混ぜた。次に5-アセトキシ-2-ホルミル-2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン3.0g(11.5mmol)のジメチルホルムアミド5ml溶液を加え、さらに30分間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後溶媒を留去し、残渣をヘキサノ-イソプロピルエーテルから結晶化させて目的とする3-(5-アセトキシ-2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)アクリル酸エチルエステル(化合物4)3.5gを得た。同様にして化合物8を合成した。

#### 実施例4

3-(5-アセトキシ-2,4,6,7-ペンタメ

ヒドロキシ-2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)プロピオン酸(化合物2)0.97gを得た。同様にして化合物9および12を合成した。

#### 実施例6

5-ヒドロキシ-2-シアノメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン0.44gのメタノール5ml溶液に水酸化ナトリウム0.5gの水5ml溶液を加え、アルゴン雰囲気下3時間加熱還流した。冷後、2N-塩酸で中和し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後濃縮し、残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから結晶化させて、目的とする2-(5-ヒドロキシ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)酢酸(化合物1)0.1gを得た。

#### 実施例7

ベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド1.5g(3.87mmol)をテトラヒドロフラン5mlに懸濁し、氷冷下n-ブチルリチウムヘキサソ

チル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)アクリル酸エチルエステル3.5g(10.5mmol)のメタノール10ml溶液に水酸化ナトリウム1.0gの水5ml溶液を加え、アルゴン雰囲気下2時間加熱還流した。冷後反応液を2N-塩酸で中和し、生成物をイソプロピルエーテルで抽出した。抽出液は、水洗、乾燥後溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフラン-酢酸エチルから結晶化させ、目的とする3-(5-アセトキシ-2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)アクリル酸(化合物3)2.06gを得た。同様にして化合物7および10を合成した。

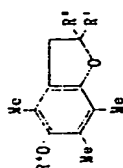
#### 実施例5

3-(5-アセトキシ-2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)アクリル酸1.0gの酢酸10ml溶液に5%パラジウム炭素(0.4g)を加え、80℃で2時間水素添加反応を行った。触媒をろ去した後溶媒を留去し、テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル(1PE)から結晶化させると、目的とする3-(5-

液(1.6M)2.4mlを滴下した。滴下終了後15分間かき混ぜ、5-アセトキシ-2-ホルミル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン1.0gのテトラヒドロフラン3ml溶液を加えた。30分間かき混ぜた後、水を加え生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノ-1PE(2:1))で精製すると目的とする5-アセトキシ-2-シナミル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(化合物11)1.22gが得られた。

上記で得た化合物の物性を第3表に示す。

第 3 表



| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                                     | R <sup>3</sup> | 収率<br>(%) | 融点<br>(°C) | NMR (δ ppm) CDCl <sub>3</sub> 中  |
|-----------|----------------|--|----------------|-----------|------------|--|
| 1         | Me             | -CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H                 | H              | 22.7      | 184-185    | 1.47(3H), 1.98(3H), 2.03(6H), 2.63(2H),<br>2.80(1H), 3.20(1H), 4.00(1H), 7.10(1H);<br>in DMSO-d <sub>6</sub>           |
| 2         | Me             | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H | H              | 96.3      | 164-165    | 1.33(3H), 1.85(2H), 1.97(3H), 2.03(6H),<br>2.27(2H), 2.73(1H), 2.95(1H), 3.50(1H),<br>7.20(1H); in DMSO-d <sub>6</sub> |
| 3         | Me             | -CH=CHCO <sub>2</sub> H<br>E                       | H              | 74.6      | 211-212    | 1.53(3H), 2.05(6H), 3.03(2H), 3.60(1H),<br>5.83(1H), 6.92(1H), 7.10(1H); in DMSO-d <sub>6</sub>                        |
| 4         | Me             | -CH=CHCO <sub>2</sub> Et<br>E                      | Ac             | 92.0      | 91-92      | 1.27(3H), 1.58(3H), 1.95(3H), 2.00(3H),<br>2.13(3H), 2.30(3H), 3.07(2H), 4.17(2H),<br>6.02(1H), 7.05(1H)               |

|    |    |  |    |      |         |  |
|----|----|--|----|------|---------|--|
| 5  | Me | -CH <sub>2</sub> CH                                | H  | 11.7 | 127-128 | 1.63(3H), 2.10(6H), 2.68(2H), 2.95(1H),<br>3.17(1H), 4.20(1H)  |
| 6  | Me | -CH <sub>2</sub> Br                                | H  | 26.8 | 101-102 | 1.60(3H), 2.12(9H), 2.88(1H), 3.27(1H),<br>3.48(2H), 4.15(1H)  |
| 7  | Me | -(CH=CH) <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H<br>E      | H  | 82.9 | 204-206 | 1.50(3H), 2.03(9H), 3.00(2H), 3.90(1H),<br>5.87(1H), 6.37(2H), 7.15(1H);<br>in DMSO-d <sub>6</sub>                 |
| 8  | Me | -(CH=CH) <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et<br>E     | Ac | 87.8 | —       | 1.27(3H), 1.57(3H), 1.97(3H), 2.03(3H),<br>2.13(3H), 2.33(3H), 3.05(2H), 4.17(2H),<br>5.87(1H), 6.37(2H), 7.20(1H) |
| 9  | Me | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H | H  | 74.0 | 143-144 | 1.28(3H), 1.50(6H), 1.93(3H), 2.00(6H),<br>2.20(2H), 2.72(1H), 2.93(1H), 7.20(1H);<br>in DMSO-d <sub>6</sub>       |
| 10 | Me | -CH=CH-Ph<br>E, Z                                  | H  | 95.1 | —       | 1.52(3H), 1.87(3H), 2.00(3H), 2.07(3H),<br>2.88(1H), 3.18(1H), 4.08(1H), 5.90(1H),<br>6.48(1H), 7.23(5H)           |

|    |    |                                      |    |      |         |   |
|----|----|--------------------------------------|----|------|---------|---|
| 11 | Me | -CH=CH-Ph<br>E, Z                    | Ac | 95.2 | —       | 1.57(3H), 1.90(6H), 1.97(3H), 2.30(3H),<br>2.88(1H), 3.20(1H), 5.90(1H), 6.50(1H),<br>7.25(5H)  |
| 12 | Me | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph | H  | 85.7 | 80-81   | 1.47(3H), 1.98(2H), 2.13(6H), 2.15(3H),<br>2.73(2H), 2.87(1H), 3.05(1H), 4.08(1H),<br>7.23(5H)  |
| 13 | Me | -CH <sub>2</sub> Br                  | Ac | 91.0 | —       | 1.60(3H), 2.00(6H), 2.10(2H), 2.30(3H),<br>2.90(1H), 3.30(1H), 3.50(2H)   |
| 14 | H  | -CH <sub>2</sub> Br                  | Ac | 93.2 | 80-81   | 2.00(6H), 2.10(3H), 2.30(3H), 3.13(2H),<br>3.53(2H), 4.97(1H)   |
| 15 | Me | -CH=CH-CH <sub>2</sub> -Ph<br>Z      | H  | 70.4 | 62-63   | 1.57(3H), 2.11(3H), 2.16(3H), 2.18(3H),<br>3.08(1H), 3.20(1H), 3.56(1H), 3.69(1H),<br>4.16(1H), 5.56(1H), 5.75(1H), 7.15-7.35<br>(5H) |
| 16 | Me | -CH=CH-CH <sub>2</sub> -Ph<br>Z      | Ac | 74.9 | oil     | 1.60(3H), 2.00(6H), 2.08(3H), 2.32(3H),<br>3.05(1H), 3.23(1H), 3.56(1H), 3.67(1H),<br>5.50(1H), 5.75(1H), 7.23(5H, m)                 |
| 17 | Me | -CH=CH-CH <sub>2</sub> -Ph<br>E      | H  | 50.0 | 97-98   | 1.52(3H), 2.10(3H), 2.12(3H), 2.14(3H),<br>2.95(1H), 3.10(1H), 3.38(2H), 4.15(1H),<br>5.74(1H), 5.84(1H), 7.10-7.40(5H, m)            |
| 18 | Me | -CH=CH-Ph<br>E                       | H  | 61.0 | 107-108 | 1.64(3H), 2.11(3H), 2.16(3H), 2.18(3H),<br>3.06(1H), 3.20(1H), 4.17(1H), 6.40(1H),<br>6.84(1H), 7.15-7.45(5H)                         |
| 19 | Me | -CH=CH-Ph<br>E                       | Ac | 92.0 | 103-105 | 1.63(3H), 1.97(3H), 2.02(3H), 2.15(3H),<br>2.30(3H), 3.00(1H), 3.23(1H), 6.33(1H),<br>6.65(1H), 7.20-7.50(5H)                         |
| 20 | Me | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph | H  | 93.3 | 92-93   | 1.37(3H), 1.72(4H), 2.07(6H), 2.10(3H),<br>2.62(2H), 2.77(1H), 2.97(1H), 4.07(1H),<br>7.00-7.35(5H)                                   |

|    |    |   |    |      |       |  |
|----|----|---|----|------|-------|--|
| 21 | Me | $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}$<br>Z | H  | 95.5 | 64-65 | 1.45(3H), 2.07(6H), 2.12(3H), 2.61(1H),<br>3.00(2H), 4.08(1H), 5.48(1H), 6.14(1H),<br>7.00-7.30(5H)                          |
| 22 | Me | $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}$<br>Z | Ac | 57.6 | oil   | 1.47(3H), 1.93(3H), 1.98(3H), 2.07(3H),<br>2.30(3H), 2.40-2.80(2H), 3.00(2H),<br>5.38(1H), 5.68(1H), 7.00-7.35(5H)           |
| 23 | Me | $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}$                          | H  | 87.5 | 73-74 | 1.20-1.80(6H), 1.03(3H), 1.07(6H),<br>2.12(3H), 2.80(2H), 2.77(1H), 2.97(1H),<br>4.08(1H), 7.00-7.35(5H)                     |
| 24 | Me | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-4-\text{OMe}$<br>Z    | H  | 97.0 | oil   | 1.53(3H), 1.95(3H), 2.02(3H), 2.08(3H),<br>2.90(1H), 3.22(1H), 3.78(3H), 4.17(1H),<br>5.83(1H), 6.45(1H), 6.78(2H), 7.23(2H) |
| 25 | Me | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-4-\text{OMe}$<br>Z    | Ac | 81.1 | oil   | 1.53(3H), 1.92(6H), 1.97(3H), 2.27(3H),<br>2.90(1H), 3.22(1H), 3.77(3H), 5.83(1H),<br>6.45(1H), 6.77(2H), 7.20(2H)           |

|    |    |  |    |      |       |  |
|----|----|--|----|------|-------|--|
| 26 | Me | $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-4-\text{OMe}$          | H  | 93.8 | 77-78 | 1.47(3H), 1.65-2.10(2H), 2.13(6H),<br>2.15(3H), 2.40-2.80(2H), 2.83(1H),<br>3.05(1H), 3.78(3H), 4.10(1H), 6.78(2H),<br>7.10(2H)            |
| 27 | Me | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-3-\text{OMe}$<br>Z | H  | 98.0 | oil   | 1.53(3H), 1.90(3H), 2.02(3H), 2.08(3H),<br>2.90(1H), 3.22(1H), 3.67(3H), 4.17(1H),<br>5.90(1H), 6.48(1H), 6.85-7.30(4H)                    |
| 28 | Me | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-3-\text{OMe}$<br>Z | Ac | 92.6 | oil   | 1.53(3H), 1.88(6H), 1.95(3H), 2.90(1H),<br>3.23(1H), 3.67(3H), 5.88(1H), 6.47(1H),<br>6.60-6.90(2H), 7.05-7.30(1H)                         |
| 29 | Me | $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-3-\text{OMe}$          | H  | 84.2 | 79-80 | 1.47(3H), 1.70-2.10(2H), 2.10(6H), 2.13<br>(3H), 2.40-2.80(2H), 2.83(1H), 3.05<br>(1H), 3.77(3H), 4.10(1H), 6.60-6.85(2H)<br>7.10-7.30(1H) |

|    |    |   |    |      |       |  |
|----|----|---|----|------|-------|--|
| 30 | Me | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-4-\text{F}$<br>Z  | H  | 94.6 | oil   | 1.53(3H), 1.85(3H), 2.03(3H), 2.07(3H),<br>2.90(1H), 3.20(1H), 4.28(1H), 5.85(1H),<br>6.43(1H), 6.75-7.10(2H), 7.10-7.30(2H) |
| 31 | Me | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-4-\text{F}$<br>Z  | Ac | 98.8 | oil   | 1.55(3H), 1.83(3H), 1.90(3H), 1.93(3H),<br>2.27(3H), 2.90(1H), 3.22(1H), 5.87(1H),<br>6.42(1H), 6.90(2H), 7.20(2H)           |
| 32 | Me | $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-4-\text{F}$           | H  | 79.6 | 76-77 | 1.47(3H), 1.70-2.10(2H), 2.10(6H), 2.13<br>(3H), 2.40-2.80(2H), 2.83(1H), 3.05(1H),<br>4.10(1H), 7.10(4H)                    |
| 33 | Me | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-4-\text{Me}$<br>Z | H  | 96.5 | oil   | 1.53(3H), 1.90(6H), 1.97(3H), 2.28(3H),<br>2.33(3H), 2.90(1H), 3.22(1H), 5.87(1H),<br>6.47(1H), 6.95-7.25(4H)                |
| 34 | Me | $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-4-\text{Me}$<br>Z | Ac | 91.1 | oil   | 1.53(3H), 1.90(3H), 2.00(3H), 2.07(3H),<br>2.88(1H), 3.20(1H), 4.10(1H), 5.87(1H),<br>6.43(1H), 6.90-7.30(4H)                |

|    |    |   |   |      |         |  |
|----|----|---|---|------|---------|--|
| 35 | Me | $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-4-\text{Me}$              | H | 80.5 | 106-107 | 1.47(3H), 1.70-2.10(2H), 2.10(6H),<br>2.13(3H), 2.40-2.80(2H), 2.83(1H),<br>3.05(1H), 4.10(1H), 7.10(4H)           |
| 36 | Me | $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{Me}$<br>Z | H | 41.5 | oil     | 0.91(3H), 1.40(2H), 1.52(3H), 2.12(6H),<br>2.17(3H), 2.19(2H), 3.04(2H), 3.16(1H),<br>4.16(1H), 5.38(1H), 5.68(1H) |
| 37 | Me | $-(\text{CH}_2)_2-\text{Me}$                          | H | 90.4 | 59-60   | 0.88(3H), 1.29(6H), 1.39(3H), 1.68(6H),<br>2.10(6H), 2.13(3H), 2.81(1H), 2.97(1H),<br>4.14(1H)                     |
| 38 | Me | $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{Me}$<br>Z | H | 49.7 | oil     | 0.88(3H), 1.26(1H), 1.51(3H), 2.12(6H),<br>2.14(3H), 2.20(2H), 3.04(2H), 3.16(1H),<br>4.15(1H), 5.38(1H), 5.66(1H) |
| 39 | Me | $-(\text{CH}_2)_2-\text{Me}$                          | H | 83.3 | 69-70   | 0.88(3H), 1.26(1H), 1.38(3H), 1.70<br>(2H), 2.10(6H), 2.13(3H), 2.81(1H),<br>2.97(1H), 4.13(1H)                    |

|    |    |   |   |      |       |   |
|----|----|---|---|------|-------|---|
| 40 | Me | $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n\text{Me}$ | H | 45.8 | oil   | 0.88(3H), 1.25(18H), 1.51(3H), 2.11(6H), 2.14(3H), 2.20(2H), 3.04(2H), 3.16(1H), 4.14(1H), 5.38(1H), 5.66(1H) |
| 41 | Me | $-(\text{CH}_2)_n\text{Me}$                     | H | 84.6 | 67-68 | 0.88(3H), 1.25(22H), 1.35(3H), 1.68(2H), 2.10(6H), 2.13(3H), 2.81(1H), 2.97(1H), 4.14(1H)                     |

Me: メチル, Ac: アセチル, Ph: フェニル

## 製剤例

## A) 軟カプセル

|             |       |
|-------------|-------|
| (1) 化合物 3   | 50mg  |
| (2) トウモロコシ油 | 100mg |
| 計           | 150mg |

常法により(1)と(2)を混合してソフトカプセルに充填した。

## B) 錠 剤

|                        |        |
|------------------------|--------|
| (1) 化合物 10             | 50mg   |
| (2) ラクトース              | 34mg   |
| (3) トウモロコシ澱粉           | 10.6mg |
| (4) トウモロコシ澱粉(のり状)      | 5mg    |
| (5) ステアリン酸マグネシウム       | 0.4mg  |
| (6) カルボキシメチルセルロースカルシウム | 20mg   |
| 計                      | 120mg  |

常法に従ってこれらを混合して錠剤機により打錠した。

## 発明の効果

本発明の化合物(1)は、強力な5-及び12-

リボキシゲナーゼ阻害作用を有し、安全性も高く、循環器系改善剤、抗アレルギー剤、中枢系薬剤などとして有用である。

代理人 弁理士 岩 田 弘